

⑫ 公表特許公報(A)

平3-501025

⑬ 公表 平成3年(1991)3月7日

⑭ Int.Cl.<sup>1</sup>  
A 61 K 31/557

識別記号  
ABL  
ABV

庁内整理番号  
7252-4C

審査請求 未請求  
予備審査請求 未請求

部門(区分) 3(2)

(全 11 頁)

⑮ 発明の名称 緑内障または眼圧亢進の治療のためのプロスタグランジン誘導体

⑯ 特 願 平1-509228

⑰ 出 願 平1(1989)9月6日

⑱ 翻訳文提出日 平2(1990)5月2日

⑲ 国際出願 PCT/SE89/00475

⑳ 国際公開番号 WO90/02553

㉑ 国際公開日 平2(1990)3月22日

優先権主張 ㉒ 1988年9月6日 ㉓ スウェーデン(SE) ㉔ 8803110-9

㉕ 1988年10月28日 ㉖ スウェーデン(SE) ㉗ 8803855-9

⑲ 発 明 者 シエルンシャンプ, ヨハン・ド スウェーデン国エス-752 38 ウブサラ, ヴィツラヴエイエン  
ウツベルトグエー 1ペー

⑲ 発 明 者 レスル, パーラム スウェーデン国エス-754 49 ウブサラ, ヴィートコールスガタ  
ン112

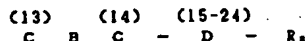
⑲ 出 願 人 ファーマシア・アクチエボラー スウェーデン国エス-751 82 ウブサラ (番地なし)  
グ

⑲ 代 理 人 弁理士 高木 千嘉 外2名

⑲ 指 定 国 AU, DK, FI, JP, NO, US

請 求 の 範 囲

1) オノガ領は下記式:



[式中、Cは炭素原子(数はカッコ内に表示)であり、

Bは単結合、二重結合または三重結合であり、

Dは炭素原子1-10個の鎖であるが、場合によりヘテロ原子O、SまたはNで中断されていてよく、各炭素原子上の置換基はH、アルキル基、好ましくは炭素原子1-5個の低級アルキル基、カルボニル基、またはヒドロキシル基であり、

R<sub>1</sub>はフェニル基のような環構造であり、未置換であるか、またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基、トリフルオロメチル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>脂肪族アシルアミノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、およびフェニル基から選択される置換基の少なくとも1つを有するもの;または、環原子5-6個を有する芳香族ヘテロ環基、例えばチアゾール、イミダゾール、ピロリジン、チオペンおよびオキサゾール;または環内に炭素原子3-7個を有するシクロアルカンまたはシクロアルケン、ただし、場合により炭素原子1-5個の低級アルキル基で置換されているものである]

の構造を有する、プロスタグランジンPGA、PGB、PGD、PGEまたはPGFの、治療活性があり生理学的に許容される誘導体の、緑内障または眼圧亢進の治療のための原料

用組成物の調製のための使用。

2) 式中、Dが炭素原子2-8個を有する鎖である請求項1記載の使用。

3) 式中、Dが炭素原子2-5個を有する鎖である請求項1記載の使用。

4) 式中、Dが炭素原子3個を有する鎖である請求項1記載の使用。

5) 式中、Bが単結合または二重結合であり、C<sub>1</sub>上の置換基がカルボニル基または(R)-OHまたは(S)-OHである請求項1-4のいずれか1項に記載の使用。

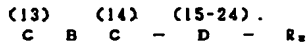
6) 式中、R<sub>1</sub>がフェニル基ただし未置換であるかまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基、トリフルオロメチル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>脂肪族アシルアミノ基、ニトロ基、ハロゲン原子またはフェニル基から選択される置換基の少なくとも1つを有するものである請求項1-5のいずれか1項に記載の使用。

7) プロスタグランジン誘導体が17-フェニル-18,19,20-トリノル類縁体である請求項6記載の使用。

8) プロスタグランジン誘導体が15-デヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル類縁体または13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル類縁体である請求項7記載の使用。

9) プロスタグランジン誘導体がPGA、PGEまたはPGFの13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル誘導体である請求項8記載の使用。

- 10) プロスタグランジンがPGA、PGEまたはPGFの15-デヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル類縁体である請求項8記載の使用。
- 11) プロスタグランジン類縁体がアルキルエステルである請求項1~10のいずれか1項に記載の使用。
- 12) オノガ鎖が下記式：



〔式中、Cは炭素原子(数はカッコ内に表示)であり、Bは単結合、二重結合または三重結合であり、

Dは炭素原子1~10個の鎖であるが、場合によりヘテロ原子O、SまたはNで中断されていてよく、各炭素原子上の置換基はH、アルキル基、好ましくは炭素原子1~5個の低級アルキル基、カルボニル基、またはヒドロキシル基であり、

R<sub>2</sub>はフェニル基のような環構造であり、未置換であるか、またはC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシ基、トリフルオロメチル基、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>脂肪族アシルアミノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、およびフェニル基から選択される置換基の少なくとも1つを有するもの；または、環原子5~6個を有する芳香族ヘテロ環基、例えばチアゾール、イミダゾール、ピロリジン、チオベンおよびオキサゾール；または環内に炭素原子3~7個を有するシクロアルカンまたはシクロアルケン、ただし、場合により炭素原子1~5個の低級アルキル基で置換

されているものである〕

の構造を有する、プロスタグランジンPGA、PGB、PGD、PGEまたはPGFの、治療活性があり生理学的に許容される誘導体の、眼圧低下有効量と眼の表面を接触させることからなる、対象の眼の眼内障または眼圧亢進を治療する方法。

13) 式中、Dが炭素原子2~8個を有する鎖である請求項12記載の方法。

14) 式中、Dが炭素原子2~5個を有する鎖である請求項12記載の方法。

15) 式中、Dが炭素原子3個を有する鎖である請求項12記載の方法。

16) 式中、Bが単結合または二重結合であり、C<sub>1</sub>上の置換基がカルボニル基または(R)-OHまたは(S)-OHである請求項12~15のいずれか1項に記載の方法。

17) 式中、R<sub>2</sub>がフェニル基、ただし未置換であるかまたはC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシ基、トリフルオロメチル基、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>脂肪族アシルアミノ基、ニトロ基、ハロゲン原子またはフェニル基から選択される置換基の少なくとも1つを有するものである請求項12~16のいずれか1項に記載の方法。

18) プロスタグランジン類縁体が17-フェニル-18,19,20-トリノル類縁体である請求項17記載の方法。

19) プロスタグランジン類縁体が15-デヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル類縁体または13,14-ジ

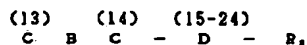
ヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル類縁体である請求項18記載の方法。

20) プロスタグランジン類縁体がPGA、PGEまたはPGFの15-デヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル類縁体である請求項19記載の方法。

21) プロスタグランジンがPGA、PGEまたはPGFの13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル類縁体である請求項20記載の方法。

22) プロスタグランジン類縁体がアルキルエステルである請求項12~21のいずれか1項に記載の方法。

23) オノガ鎖が下記式：



〔式中、Cは炭素原子(数はカッコ内に表示)であり、

Bは単結合、二重結合または三重結合であり、

Dは炭素原子1~10個の鎖であるが、場合によりヘテロ原子O、SまたはNで中断されていてよく、各炭素原子上の置換基はH、アルキル基、好ましくは炭素原子1~5個の低級アルキル基、カルボニル基、またはヒドロキシル基であり、

R<sub>2</sub>はフェニル基のような環構造であり、未置換であるか、またはC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシ基、トリフルオロメチル基、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>脂肪族アシルアミノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、およびフェニル基から選択される置換基の少なくとも1つを有するもの；または、

環原子5~6個を有する芳香族ヘテロ環基、例えばチアゾール、イミダゾール、ピロリジン、チオベンおよびオキサゾール；または環内に炭素原子3~7個を有するシクロアルカンまたはシクロアルケン、ただし、場合により炭素原子1~5個の低級アルキル基で置換されているものである〕

の構造を有する、プロスタグランジンPGA、PGB、PGD、PGEまたはPGFの、治療活性があり生理学的に許容される誘導体の、眼圧低下有効量を眼科用に適する剤体中に含有する眼内障または眼圧亢進の局所治療のための眼科用組成物。

## 明 細 書

眼内障または眼圧亢進の治療のための  
プロスタグランジン誘導体

本発明は環構造を有するようにオメガ鎖が変性されたことを共通の特徴とするPGA、PGB、PCD、PGEおよびPGFのプロスタグランジン誘導体の眼内障または眼圧亢進の治療のための、使用に関する。また本発明はこれらのプロスタグランジン誘導体の有効量を含有する眼科用組成物およびこれらの組成物の製造に関する。

眼内障は眼圧増大、視神経頭部の陥凹および徐々に視野を失うという特徴を有する眼の疾患である。異常に高い眼圧が眼に悪影響を与えることは一般的に知られており、眼内障患者においてはこれはおそらく網膜の逆行性変位の最重要因子であることが明らかに示されている。しかしながら、開放角眼内障の病理生理学的機構は未だ明らかにされていない。もし眼内障の治療が成功しないと早晩失明するが、その段階に至る過程は概して遅く、視界の低下の進行を伴う。

眼圧、即ちIOPは下記式：

$$IOP = P_o + F \times R \quad (1)$$

〔式中、 $P_o$ は強膜上静脈圧で一般的に約8mmHgとされており、 $F$ は房水の流量を示しており、 $R$ は小柱網および隅膜組織を通過してシュレム管へ房水が流出する際の抵抗である〕

り行うことができる。薬物療法においては、流量( $F$ )または抵抗( $R$ )の低下を目的としており、これにより、前記の式(1)に従って、IOPが低下する。あるいは、ブドウ膜強膜経路の流量を増大させることにより、式(2)に従って、圧力を低下させる。コリン作用性のアゴニスト、例えばピロカルピンは、主にシュレム管からの流出量を増加させることにより眼圧を低下させる。

近年IOP低下物質としてますます注目されているプロスタグランジンはブドウ膜強膜流出量を増大させる作用を有している(Crawford等、1987年; Nilsson等、1987年)。しかしながらこれらは房水の形成またはシュレム管からの従来の流出量に対する作用を有していないと考えられている(Crawford等、1987年)。

プロスタグランジンおよびその誘導体の使用は、例えば、米国特許4599353号、欧州特許87103714.9号に記載されており、また、Bito LZ等(1983年)、Camras CB等(1981年、1987年a、1987年b、1988年)、Giuffrè G(1985年)、Kaufman PI(1986年)、Korsotter JR等(1988年)、Lee P-Y等(1988年)、およびVillumson J等(1989年)により報告されている。

前記したプロスタグランジンおよび誘導体のいくつかの、眼内障または眼圧亢進治療薬としての実用上の有効性に関しては、それらが結膜の表面刺激および血管拡張を誘発する性質を有する点が1種の制限因子となっている。さらに、プロスタグランジンは各眼の知覚神経に対

に従って定めることができる。シュレム管を通過するほか、さらに房水は毛様体筋を通過して脈絡上板へ回り、最終的に強膜を通過して眼を離れる場合もある。このブドウ膜強膜経路は例えばBil1により報告されている(1975)。この場合の圧力勾配は前に述べた場合のシュレム管と隅膜組織の内腔にかかる勾配と比較して取るに足りないものである。ブドウ膜強膜経路の流動の促進段階は前房から脈絡上板への流動であると考えられている。

より完全には式は以下の通りである。

$$IOP = P_o + (F_o - F_u) \times R \quad (2)$$

〔式中、 $P_o$ および $R$ は前記したとおりであり、 $F_o$ は房水の全流量として $F_u$ はブドウ膜強膜経路を通る部分である〕。

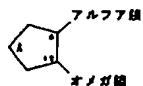
ヒトのIOPは正常では12~22mmHgの範囲である。より高い値、例えば22mmHgを超えた場合、眼が冒される危険がある。眼内障の1つの形態である圧迫性眼内障においては、生理学的に正常であるとみなされる水準ではない眼圧において障害が起こる場合がある。その原因はこれらの患者個人の眼が圧力に対して特に敏感であるためと考えられる。逆の場合も知られており、患者によっては、視野や視神経頭部に何ら明らかな障害もないのに異常に高い眼圧を示す場合もある。このような症状は通常眼圧亢進と呼ばれている。

眼内障の治療は薬物、レーザーまたは外科的処置によ

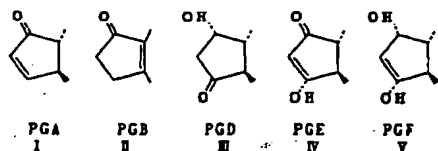
しても刺激作用を有すると考えられる。即ち、プロスタグランジンの投与量が極めて少量である場合でも、即ち、投与量が最大の圧力低下を達成するのに望ましい用量より低い場合でも、眼における局所的な副作用が起こる。例えば、この理由のために最大の降圧低下を与える量でPGF<sub>2</sub>、-1-イソプロピルエステルを使用することは臨床的に不可能であることがわかっている。天然のオクコイドであるプロスタグランジンは薬理学的に極めて強力であり、知覚神経および血管の平滑筋の両方に作用する。眼にPGF<sub>2</sub>およびそのエステルを投与することにより起こる作用には、降圧作用の外に刺激作用および充血作用(血流増大)も含まれるため、現在臨床試験で実際に用いられる用量は極めて少量とならざるを得ない。PGF<sub>2</sub>またはそのエステルを適用した場合に生じる刺激は、主に眼のざらつきや異物感であり、これには通常流涙増加が伴う。

今回、我々は、眼内障または眼圧亢進の治療のために、環構造を有するようにオメガ鎖を変性したプロスタグランジンA、B、D、EおよびFの特定の誘導体を使用することにより、上記の問題点が解決されることを発見した。

プロスタグランジン誘導体は一般的構造として下記式で示される。



上記式中AはC<sub>1</sub>~C<sub>5</sub>の脂環式基を有し、そして環と側鎖との間の結合は種々の異性体を示す。PGA、PGB、PGD、PGEおよびPDFにおいては、Aはそれぞれ下記式：



を有する。

本発明はオメガ鎖に特徴を有する誘導体を使用することを基本にするが、さらにアルファ鎖の種々の変形が可能である。アルファ鎖は典型的には天然のアルファ鎖であり、これをエステル化して下記式：



(式中、R<sub>1</sub>はアルキル基、好ましくは1~10個、特に好ましくは1~8個の炭素原子を有するもの、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ネオペンチルまたはベンジルである)

る置換基の少なくとも1つを有するもの；または、環原子5~8個を有する芳香族ヘテロ環基、例えばチアゾール、イミダゾール、ピロリジン、チオペンおよびオキサゾール；または環内に炭素原子3~7個を有するシクロアルカンまたはシクロアルケン、ただし、場合により炭素原子1~5個の低級アルキル基で置換されているものである)

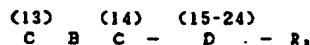
の構造により定義される。

評価を行なった誘導体のいくつかの例を以下に示す(構造は表Iを参照)。

- (1) 16-フェニル-17,18,19,20-テトラノール-PGF<sub>2</sub>、-イソプロピルエステル
- (2) 17-フェニル-18,19,20-トリノール-PGF<sub>2</sub>、-イソプロピルエステル
- (3) 15-デヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノール-PGF<sub>2</sub>、-イソプロピルエステル
- (4) 16-フェノキシ-17,18,19,20-テトラノール-PGF<sub>2</sub>、-イソプロピルエステル
- (5) 17-フェニル-18,19,20-トリノール-PGE<sub>2</sub>、-イソプロピルエステル
- (6) 13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノール-PGA<sub>2</sub>、-イソプロピルエステル
- (7) 15-(R)-17-フェニル-18,19,20-トリノール-PGF<sub>2</sub>、-イソプロピルエステル

を有する構造にするかまたは環内障剤としての最終物質に等しい特性を与えるような誘導体とする。この鎖は飽和されているか、または1つ以上の二重結合、アレンまたは三重結合を有する不飽和のC<sub>1</sub>~C<sub>5</sub>鎖であり、そして鎖は、場合によりヘテロ原子を有するアルキル基、脂環式基または芳香族環のような置換基1つ以上を含んでいる。

オメガ鎖は下記式：



(式中、Cは炭素原子(数はカッコ内に表示)であり、

Bは単結合、二重結合または三重結合であり、

Dは炭素原子1~10個、好ましくは2~8個、より好ましくは2~5個、特に好ましくは3個の鎖であり、場合によりヘテロ原子(O、SまたはN)好ましくは2個以下で中断されていてよく、各炭素原子上の置換基はH、アルキル基、好ましくは炭素原子1~5個の低級アルキル基、カルボニル基、またはヒドロキシル基であり、ここでC<sub>1</sub>上の置換基は好ましくはカルボニル基または(R)-OHまたは(S)-OHであり；各D鎖はヒドロキシル基好ましくは3個以下またはカルボニル基3個以下を有し、

R<sub>2</sub>はフェニル基のような環構造であり、未置換であるか、またはC<sub>1</sub>~C<sub>5</sub>アルキル基、C<sub>1</sub>~C<sub>5</sub>アルコキシ基、トリフルオロメチル基、C<sub>1</sub>~C<sub>5</sub>脂肪族アシルアミノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、およびフェニル基から選択され

- (8) 16-[4-(メトキシ)-フェニル]-17,18,19,20-テトラノール-PGF<sub>2</sub>、-イソプロピルエステル
- (9) 13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノール-PGF<sub>2</sub>、-イソプロピルエステル
- (10) 18-フェニル-19,20-ジノール-PGF<sub>2</sub>、-イソプロピルエステル
- (20) 19-フェニル-20-ノール-PGF<sub>2</sub>、-イソプロピルエステル

現在最も好ましい誘導体は、プロスタグランジンのオメガ鎖が18,19,20-トリノール型、特に17-フェニル類似体、例えば15-(R)-、15-デヒドロおよび13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノール型を有するものである。このような誘導体は表Iに示す式の(3)、(6)、(7)および(8)により表わされる。

従って、上記式において、現在最も好ましい構造は、プロスタグランジンがPGA、PGD、PGEまたはPGF、特にPGA<sub>2</sub>、PGD<sub>2</sub>、PGE<sub>2</sub>およびPGF<sub>2</sub>の誘導体であり、Bが単結合または二重結合であり、Dが炭素原子2~5個、特に3個を有する炭素鎖であり、C<sub>1</sub>がカルボニルまたは(S)-OH置換基を有し、C<sub>1</sub>~C<sub>5</sub>が低級アルキル置換基または好ましくはHを有し、R<sub>2</sub>は場合によりアルキルおよびアルコキシ基から選択される置換基を有するフェニル環である場合に得られる。

即ち本発明は、環内障または限圧充満の誘導体のためのPGA、PGB、PGD、PGEおよびPGFの特定の誘導体の使用に

関する。前に記載したこれらの誘導体のうち、いくつかのものは刺激性を有するかまたは他の点で適さないことが判明し、さらに特定の症例に対しては副作用のために使用できないことが解ったためこれらを除外し、前記したプロスタグランジン誘導体の群は治療に有効でありそして生理学的に許容される誘導体に限定することにした。即ち、例えば、(1)の16-フェニル-17,18,19,20-テトラノールPGF<sub>2</sub>。-イソプロピルエステルは刺激性があるが、メトキシ基でフェニル環を置換して治療上より有効な化合物である式(8)とすることにより刺激性を減くことができる。

臓内障または眼圧亢進の治療は眼圧を低下させ、低下した状態を維持するために、前述したように、眼圧低下有効量の組成物を眼と接触させることからなる。組成物は前記活性物質、即ち、治療活性を有し生理学的に許容される誘導体を、適用1回あたり、0.1~30μg、特に1~10μg含有する。治療は約30μgに相当する組成物1滴を患者の眼に1日当たり約1~2回投与するのが有利である。この治療は人間および動物の両方に対して適用することができる。

さらに本発明は臓内障または眼圧亢進の治療のための眼科用組成物の調製のための、前記治療活性があり生理学的に許容されるプロスタグランジン誘導体の使用に関する。プロスタグランジン誘導体はそれ自体知られた眼科用に適するビヒクルと混合する。本発明の組成物を調

製するのに用いてよいビヒクルとしては水溶液、例えば生理食塩水、油性溶液または軟こうである。さらにビヒクルは眼科用に適する保存料、例えば塩化ベンザルコニウム、界面活性剤、例えばポリソルベート80も含有してよく、リボソームまたは重合体、例えばメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドンおよびヒアルロン酸も、粘度を増大するために使用してよい。さらにまた、薬物投与時には可溶性または不溶性の薬剤インサートも使用してよい。

本発明はまた、前記したプロスタグランジン誘導体の眼圧降下有効量および眼科用に適するビヒクルを含有する、臓内障または眼圧亢進の局所治療のための眼科用組成物に関し、この場合有効量は組成物約10~50μ中約0.1~30μの薬物投与量を含有する。

本試験において実施した実験では、薬物の効力に応じて30μg~300μg/μgの範囲の量の活性化合物を、可溶化剤として0.5%ポリソルベート80を含有する滅菌水溶液(食塩0.9%)に溶解した。

本発明を以下の実施例により説明するがこれに限定されるものではない。

#### プロスタグランジン誘導体の合成

##### 実施例 1

16-フェニル-17,18,19,20-テトラノールPGF<sub>2</sub>。-イソプロピルエステル(1)の調製

磁気攪拌子を有する50mlの丸底フラスコに16-フェニ

ル-17,18,19,20-テトラノールPGF<sub>2</sub>。(Cayman Chemical) 社製17.5mg(0.04ミリモル)、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 5ml、ジイソプロピルエステルアミン30.2mg(0.23ミリモル)を仕込んだ。この溶液を-10℃で攪拌し、イソプロピルトリフレート(新たに調製)13.5mg(0.07ミリモル)を添加した。この溶液を15分間-10℃で放置し、次にゆっくり室温まで加温した。TLCによりエステル化が終了したことを確認して(通常、室温で3~4時間)、溶液を真空下に除去した。残留物を酢酸エチル20mlで希釈し、5%炭酸水素ナトリウム(2×10ml)および3%クエン酸(2×10ml)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶液を真空下に除去し、残留物を、酢酸エチル:アセトン(2:1)を溶離剤とするシリカゲル60のカラムクロマトグラフィーにより精製した。標題化合物を無色油状物として得た(収率71%)。

NMRスペクトル(CDCI<sub>3</sub>) - ppm: δ

1.2 (6H d)	3.3	(1H q)
2.85 (2H d)	5.0	(1H m)
3.85 (1H m)	5.3-5.7	(4H m)
4.15 (1H t)	7.15-7.35	(5H m)

##### 実施例 2

17-フェニル-18,19,20-トリノールPGF<sub>2</sub>。-イソプロピルエステル(2)の調製

磁気攪拌子付き50ml丸底フラスコに、17-フェニル-18,19,20-トリノールPGF<sub>2</sub>。(Cayman Chemicals) 20mg

(0.05ミリモル)、アセトン6ml、DBU 30.2mg(0.25ミリモル)およびヨウ化イソプロピル42.5mg(0.25ミリモル)を入れた。溶液を24時間室温で放置し、溶液を真空下に除去し、残留物を酢酸エチル30mlで希釈し、2回5%炭酸水素ナトリウム10mlおよび3%クエン酸10mlで洗浄した。溶液を真空下に除去し、粗生成物を、溶離剤として酢酸エチル:アセトン(2:1)を用いたシリカゲル60上のクロマトグラフィーに付した。標題化合物(2)を油状物として得た(収率65%)。

NMRスペクトル(CDCI<sub>3</sub>) - ppm: δ

1.2 (6H)	4.9	(1H m)
3.9 (1H m)	5.4-5.6	(4H m)
4.1 (1H t)	7.1-7.3	(5H m)
4.2 (1H m)		

##### 実施例 3

15-デヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノールPGF<sub>2</sub>。-イソプロピルエステル(3)の調製

DDO 20.0mg(0.092ミリモル)をジオキササン8ml中の17-フェニル-18,19,20-トリノールPGF<sub>2</sub>。-イソプロピルエステル(2)10mg(0.023ミリモル)の溶液中に添加した。反応混合物は直ちに茶色に変わり、反応混合物を24時間室温で攪拌した。形成した沈殿を濾過し、酢酸エチル10mlで洗浄し、濾液を酢酸エチル10mlで希釈し、水2×10ml、NaOH 1M 2×10mlおよび食塩水20mlで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶液を真空下に

除去し、残留物を溶離剤として酢酸エチル：エーテル（1：1）を用いたシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製した。精製化合物（3）を無色油状物として得た（収率78%）。

NMRスペクトル（CDCl<sub>3</sub>） - ppm:  $\delta$

1.2 (8H d)	5.4 (2H m)
4.0 (1H m)	6.2 (1H d)
4.2 (1H m)	6.7 (1H q)
5.0 (1H m)	7.15-7.35 (5H m)

#### 実施例 4

16-フェノキシ-17,18,19,20-テトラノールPGF<sub>2</sub>-イソプロピルエステル(4)の調製

16-フェノキシ-17,18,19,20-テトラノールPGF<sub>2</sub> (Cayman Chemicals) 20mg (0.051ミリモル) を用いて実施例2と同様の方法で行なった。精製化合物(4)は油状物質であった（収率53.2%）。

NMRスペクトル（CDCl<sub>3</sub>） - ppm:  $\delta$

1.2 (8H d)	5.4 (2H m)
3.9 (3H m)	5.7 (2H m)
4.2 (1H m)	6.9 (3H m)
4.5 (1H m)	7.3 (2H m)
5.0 (1H m)	

#### 実施例 5

17-フェニル-18,19,20-トリノールPGE<sub>2</sub>-イソプロピルエステル(5)の調製

-オキソ-5-フェニル-1-トランス-ペンタニル)-7-(R)-(4-フェニルベンゾイルオキシ)-シス-ビシクロ(3,3,0)オクタン(13)の調製

アルコール(11)18g (0.05モル)、DCC 32g(0.15モル)、DMSO(CaH<sub>2</sub>より新しく蒸留) 39.1g(0.5モル) およびDNE 30mlを室温下200ml等のフラスコに入れた。オルトリン酸を1回で加え、発熱反応を起こした。反応混合物を2時間室温で機械的に攪拌し、得られた沈澱を濾過し、DNEで洗浄した。濾液(12)を直接用いてEaton縮合反応を行なった。

室温下DNE 100ml中のNaH(80%, n-ペンタンで洗浄して蒸気を除いたもの) 1.2g (0.04モル) の懸濁液に、DNE 30ml中のジメチル-2-オキソ-4-フェニルブチルホスホネート12.3g (0.048) を滴下して添加した。混合物を室温で1時間機械的に攪拌し、次に-10℃に冷却し、粗製のアルデヒド(12)の溶液を滴下して添加した。0℃15分間、そして室温1時間の後、反応混合物を水酢酸で中和し、溶液を真空下に除去し、残留物を酢酸エチル100mlを添加し、水50mlおよび食塩水50mlで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶液を真空下に除去し、得られた白沈を濾過し、冷エーテルで洗浄した。精製化合物(13)は結晶として得られた。融点134.5-135.5(収率53%)。

7.2 1-(S)-2-オキサ-3-オキソ-8-(R)-(3-(R,S)-ヒドロキシ-4-フェニル-1-トランス-

17-フェニル-18,19,20-トリノールPGE<sub>2</sub> (Cayman Chemicals) 10mg (0.026ミリモル) を用いて実施例2と同様の方法で行った。粗生成物は、溶離剤としてエーテルを用いたシリカゲル60のカラムクロマトグラフィーにより精製した。精製化合物(5)は油状の物質であった（収率38.9%）。

NMRスペクトル（CDCl<sub>3</sub>） - ppm:  $\delta$

1.2 (8H d)	5.3 (2H m)
3.9-4.1 (2H m)	5.6 (2H m)
4.9 (1H m)	7.2 (5H m)

#### 実施例 6

13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノールPGA<sub>2</sub>-イソプロピルエステル(6)の調製

13,14-ジヒドロ-17-フェニルPGA<sub>2</sub> (Cayman Chemicals) 10mg (0.026ミリモル) を用いて実施例2の方法と同様に行った。粗生成物を、溶離剤としてエーテルを用いたシリカゲル60のクロマトグラフィーに付した。

NMRスペクトル（CDCl<sub>3</sub>） - ppm:  $\delta$

1.2 (8H d)	5.4 (2H m)
4.35 (1H m)	7.3 (5H m)
5.0 (1H m)	

#### 実施例 7

15-(R)-17-フェニル-18,19,20-トリノールPGF<sub>2</sub>-イソプロピルエステル(7) (表1) の調製

7.1 1-(S)-2-オキサ-3-オキソ-8-(R)-(3

ペンタニル)-7-(R)-(4-フェニルベンゾイルオキシ)-シス-ビシクロ(3,3,0)オクタン(14)の調製

メタノール50ml中のエノン(13) 10g (0.021モル) および塩化セリウム7水和物3.1g (0.008モル) およびCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 20mlを磁気攪拌子付き200ml密栓底フラスコに入れ、室温下-78℃に冷却した。ナトリウムボロハイドライドを少しづつ加え、30分後反応混合物に飽和NH<sub>4</sub>Clを加えてクエンチングし、酢酸エチル2×50mlで抽出した。抽出液を乾燥し、濃縮して無色油状物とした（収率98%）。

7.3 1-(S)-2-オキサ-3-オキソ-8-(R)-(3-(R,S)-ヒドロキシ-4-フェニル-1-トランス-ペンタニル)-7-(R)-ヒドロキシ-シス-ビシクロ(3,3,0)オクタン(15)の調製

無水メタノール100ml中のケタノール(14) 9.8g(0.02モル)の溶液に、炭酸カリウム1.7g(0.012モル)を添加した。混合物を3時間室温で磁気攪拌子で攪拌した。混合物を1M塩酸40mlで中和し、酢酸エチル2×50mlで抽出した。次に抽出液を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。粗生成物を、溶離剤として酢酸エチル：アセトンを用いたシリカゲル上のクロマトグラフィーに付した。精製化合物(15)は油状の物質として得られた（収率85%）。

7.4 1-(S)-2-オキサ-3-ヒドロキシ-8-(R)-(3-(R,S)-ヒドロキシ-4-フェニル-1-トランス-

-ペンテンニル)-7-(R)-ヒドロキシ-シス-ビシクロ  
(3,3,0) オクタン(16)の調製

磁気攪拌子で攪拌し、-78℃に冷却した無水THF 60ml  
中のラクトン(15) 3g (0.011モル)の溶液に、トルエン  
中DIBAL-H 4.5g (0.0315モル)を滴下して添加した。2  
時間後、メタノール75mlを添加して反応混合物をクエン  
チングした。混合物を濾過し、濾液を真空下に濃縮し、  
残留物を、溶離剤として酢酸エチル:アセトン(1:1)  
を用いたシリカゲル60のカラムクロマトグラフィーに付した。  
標題化合物(16)を半固体物質として得た(収率78%)。  
7.5 15-(R,S)-17-フェニル-18,19,20-トリノル  
PGF<sub>2</sub>。(17)の調製

DMSO中ナトリウムメチルスルフィニルメチド(無水ナ  
トリウムとDMSOより新しく調製)2.5g (25ミリモル)を  
DMSO 12ml中の4-カルボキシブチルトリフェニルホス  
ホニウムブロミド5.6g (12.8ミリモル)の溶液に滴下し  
て添加した。得られたイリドの赤色溶液をDMSO 13ml中  
のヘミアセタール(16) 1.2g (4.2ミリモル)の溶液に滴  
下して添加し、混合物を1時間攪拌した。反応混合物を  
水10gおよび水10mlを用いて希釈し、酢酸エチル2×50  
mlで抽出した後、水層を冷却し、1M塩酸で酸性化し、  
酸性エチルで抽出し、次に有機層を乾燥して濃縮した。  
得られた粗生成物は無色の物質であった。標題化合物  
(17)の純度は、溶離剤として酢酸エチル:アセトン:酢  
酸1:1:0.2(容量)を用いたシリカゲル上のTLCによ

り推定した。

7.6 15-(R)-17-フェニル-18,19,20-トリノルPGF<sub>2</sub>。  
-イソプロピルエステル(7)の調製

粗生成物(17)を実施例2に記載の方法と同様の方法  
でエステル化した。生成物は、溶離剤として酢酸エチル  
を用いたシリカゲル80上のカラムクロマトグラフィーに  
より精製し、得られたC<sub>18</sub>エビマーアルコールの混合物  
を分離した。

標題化合物(7)は無色油状物として得られた(収率46  
%)。

NMRスペクトル(CDCI<sub>3</sub>) - ppm: δ

1.2 (6H s)	5.4 (2H m)
3.9 (1H m)	5.6 (2H m)
4.15 (2H m)	7.2 (5H m)
4.95 (1H m)	

実施例 8

16-(4-(メトキシ)フェニル)-17,18,19,20-テ  
トラノルPGF<sub>2</sub>。-イソプロピルエステル(8)の調製

工程7-2を変更して実施例7記載の方法に従い、工  
程7-2に記載のアルデヒド12をジメチル-2-オキソ  
-3-(4-(メトキシ)フェニル)-プロピルホスホ  
ネートを反応させ、溶離剤として酢酸エチル:トルエン  
(1:1)を用いたシリカゲル80のカラムクロマトグラフ  
ィーにより精製した。無色の油状物を得た(収率57%)。

標題化合物16-(4-(メトキシ)フェニル)-17,18,

19,20-テトラノルPGF<sub>2</sub>。-イソプロピルエステル(8)は  
油状物として得られ、溶離剤として酢酸エチルを用いた  
シリカゲル60のカラムクロマトグラフィーにより精製し  
た(収率46%)。

NMRスペクトル(CDCI<sub>3</sub>) - ppm: δ

1.2 (6H d)	5.0 (1H m)
2.8 (2H d)	5.4 (2H m)
3.75 (3H s)	5.6 (2H m)
3.9 (1H m)	6.8 (2H d)
4.15 (1H m)	7.2 (2H d)
4.3 (1H m)	

実施例 9

13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル  
PGF<sub>2</sub>。-イソプロピルエステル(9)の調製

わずかに変更を加えた実施例7の方法に従い、THF  
100ml中エノン(13) 5g (0.018モル)を水素雰囲気下  
10%pd/c 2.03gを用いて還元した。反応終了後(溶離剤  
として酢酸エチル:トルエン(1:1)を用いたシリ  
カゲル上のTLCにより測定)、混合物をセライトで濾過した。  
濾液を真空下に濃縮し、油状物を得た(収率86%)。

C<sub>18</sub>エビマーアルコール混合物を含有する最終生成物  
13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル  
PGF<sub>2</sub>。-イソプロピルエステルは、溶離剤として水中40  
%CH<sub>3</sub>CN(v/v)を用いた調製用液体クロマトグラフィーに  
より分離した。

NMRスペクトル(CDCI<sub>3</sub>) - ppm: δ

1.2 (6H d)	5.0 (1H m)
3.6 (1H m)	5.4 (2H m)
3.9 (1H m)	7.2 (5H m)
4.15 (1H m)	

実施例 10

18-フェニル-19,20-トリノルPGF<sub>2</sub>。-イソプロピルエ  
ステル(10)の調製

工程7-2を変更して実施例7の方法に従い行った。  
7-2に記載のアルデヒド(12)をジメチル-2-オキ  
ソ-5-フェニルペンチルホスホネートと反応させて、  
結晶物質のトランスエノラクトンを得た(収率67%)。

最終生成物18-フェニル-19,20-ジノルPGF<sub>2</sub>。-イソ  
プロピルエステル(10)は、溶離剤として酢酸エチルを  
用いたシリカゲル80上のカラムクロマトグラフィーによ  
り精製し、無色油状物を得た(収率41%)。

1.2 (6H d)	5.0 (1H m)
3.95 (1H m)	5.4 (2H m)
4.10 (1H m)	5.6 (2H q)
4.20 (1H m)	7.2 (5H m)

実施例 11

19-フェニル-20-ノル-PGF<sub>2</sub>。-イソプロピルエステ  
ル(20)の調製

工程(7-2)を変更して実施例7記載の方法を用い  
た。

工程7-2に記載のアルデヒド(12)をジメチル-2-オキソ-8-フェニル-ヘキシルホスホネーと反応させ、無色の油状物としてトランスエノンラクトンを得た(収率58%)。

最終生成物19-フェニル-20-ノル-PGF<sub>2</sub>-1イソプロピルエステル(20)は無色の油状物であり、これは増強剤として酢酸エチルを用いたシリカゲル80上のカラムクロマトグラフィーにより精製した(収率30%)。

NMRスペクトル(CDCI<sub>3</sub>) - ppm:  $\delta$

1.2 (6H d)	5.0 (1H m)
2.6 (2H t)	5.4 (2H m)
3.9 (1H m)	5.5 (2H t)
4.1 (1H m)	7.2 (5H m)
4.2 (1H m)	

眼圧降下作用および副作用に関する検討

眼圧(10P)は特定の種の目に合わせて特に調製した呼吸圧計(Digilab Modular One™, Bio Rad製)を用いて動物により測定した。各10P測定の前にはオキシブプロカイン1-2滴を用いて角膜を麻酔した。健康体のポアンティアによって圧平眼圧測定によるかまたは空気噴射眼圧計(Kessler pulsair)を用いて10Pを測定した。圧平眼圧測定には、スリフトランプ顕微鏡上に搭載した呼吸圧計(Digilab)またはGoldmannの圧平眼圧計を用いた。角膜はオキシブプロカインを用いて麻酔した後に各々圧平眼圧測定を行った。Pulsair眼圧測定計を用いる測定の

前には局所麻酔は行わなかった。

被験物質適用後の目の不快感をネコにより測定した。被験物質の局所適用後のネコの挙動を連続観察し、目の不快感を0-3の点数で評価した。その際、0は如何なる不快感も全く無いことを示し、3は完全なまぶたの閉鎖として現われる最大刺激を示すものとした。

被験物質の局所適用の後の結膜の充血をウサギにより評価した。目の上直筋の挿入部の結膜を、一定間隔をおいて観察または写真撮影し、後に、盲検法により充血の程度をカラー写真から評価した。結膜の充血は0-4の点数で評価した。その際0は全く充血のない状態、そして4は結膜の水腫を伴った顕著な充血を示すものとした。

眼圧に対する作用の測定には主にサル(カニタイザル)を用いた。その理由は、サルの眼はヒトの眼に極めて似ており、そのため一般的に、薬剤の作用をヒトの眼の場合に容易に当てはめることができるためである。しかしながら、モデルとしてサルの眼を用いる場合の不都合な点は、この種の結膜は着色されており、結膜の充血を評価できず、また、サルの眼は比較的刺激に対して感受性が低い点である。従って、プロスタグランジンに対して極めて感受性の高いネコの眼を用いて眼圧不快感評価を行い、充血性応答の傾向が顕著なウサギの眼を用いて結膜および強膜上の充血を評価した。

表IIよりプロスタグランジン骨格のオメガ鎖の炭素に

より、プロスタグランジンに眼の刺激(不快感)に関する、新しい、そして予想外の特徴が導入したことは明白である。特に17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGF<sub>2</sub>-1Eおよびその類似体はサルにおいて10Pの低下作用の特徴を伴った眼の刺激の完全な消失を示した点で特徴的なものであった。17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGF<sub>2</sub>類似体は極めて高い耐容性を示したが、16-フェニル-17,18,19,20-テトラノル-PGF<sub>2</sub>-1EはPGF<sub>2</sub>-1Eまたは15-プロビオネート-PGE<sub>2</sub>-1Eより低い程度ではあったものの顕著な眼の不快感を誘発した(表III)。しかしながら、フェニル環の水素原子を電子供与性を有するメトキシ基で置換することにより、分子の眼の刺激作用を事実上無くすることができた(表II)。さらにまた、表IIより、18-フェニル-19,20-ジノル-PGF<sub>2</sub>-1E、18-フェニル-20-ノル-PGF<sub>2</sub>-1Eならびに17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGE<sub>2</sub>-1Eおよび13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGA<sub>2</sub>-1Eのネコの眼の刺激作用は全く無いかあるいは極めて小さかった。これは、本発明はPGF<sub>2</sub>の16-、および17-テトラ-およびトリノル類似体に対してのみならず、オメガ鎖が炭素置換され置換されたPGF<sub>2</sub>類似体のある範囲(例えば16-フェニル-17,18,19,20-テトラノル-PGF<sub>2</sub>-1Eから18-フェニル-20-ノル-PGF<sub>2</sub>-1E)に対しても、そして更に重要なことは、同様に炭素置換されたPGE<sub>2</sub>およびPGA<sub>2</sub>のようなプロスタグランジン同族

物質に属する別のものに対しても有効であることを示している(表II)。即ち、オメガ鎖を炭素置換し、鎖内の炭素原子を環構造で置換することにより、結膜と角膜への刺激作用がなくなるという、完全に新しい、予期しなかった有利な性質が天然のプロスタグランジンに導入されるのである。ある程度の刺激作用を示す16-フェニル-17,18,19,20-テトラノル-PGF<sub>2</sub>-1Eの場合は、環構造内の水素原子を例えばメトキシ基で置換することにより、刺激作用を低下ないし消失させることができる。

眼の不快感の消失に加えて、オメガ鎖炭素置換類似体は、それらの結膜充血誘発性が、ウサギの眼の試験で示されたとおり、かなり低いものである点において、天然のプロスタグランジンよりも有利である性質を示した(表IV)。特に、15-デヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGF<sub>2</sub>-1E、13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGF<sub>2</sub>-1Eおよび13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGA<sub>2</sub>-1Eはこの点において有利であった。また、18-フェニル-19,20-ジノル-PGF<sub>2</sub>-1Eおよび19-フェニル-20-ノル-PGF<sub>2</sub>-1Eの結膜充血誘発性は殆ど無かった(表IV)。

オメガ鎖炭素置換および環置換プロスタグランジン類似体の眼圧降下作用を表Vに示した。特に16-フェニル-テトラノルおよび17-フェニル-トリノルプロスタグランジン類似体が動物の眼の10Pを有意に低下させることが解る(表V)。2つの一連の試験を除いて全ての試験で、



カニクイザルを用いた。眼刺激性を全く示さず、結膜/強膜上の充血の程度も低い17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGF<sub>2</sub>-1E誘導体が、血漿中のIOPを有意に低下させたことは特に興味深い。さらに、18-フェニル-17,18,19,20-テトラノル-PGF<sub>2</sub>-1E、18-フェニル-19,20-ジノル-PGF<sub>2</sub>-1Eおよび19-フェニル-20-ノル-PGF<sub>2</sub>-1Eがともに眼圧を低下させること、即ち、オメガ鎖の炭素原子の環構造による置換は、眼圧に対する作用の点においては、分子を不活性化させないことも観察されている。

さらに、18-フェニル-17,18,19,20-テトラノル-PGF<sub>2</sub>-1Eの環構造上の水素原子をメトキシ基で置換することにより、眼圧降下作用は殆ど維持したまま眼の刺激作用の大部分を取り除くことができることも観察されている。即ち、オメガ鎖が炭素置換され、環置換されたプロスタグランジン類縁体は動物のIOPを効果的に低下させる。さらにまた、表Ⅶにおいては、18-フェノキシ-17,18,19,20-テトラノル-PGF<sub>2</sub>-1Eが、ネコで観察されたとおり、効果的に眼圧を低下させることも示されている。即ち、オメガ鎖の17炭素をヘテロ原子、この場合は酸素で置換しても、IOPに対する作用の面では分子を不活性化させないものである。

殆どの17-フェニル-18,19,20-トリノル-プロスタグランジン類縁体は、高投与量においても、ネコに対する眼圧降下作用が小さいことも注目される。表Ⅲに示

された化合物の用量は、例えば表Ⅴの用量より低いことがわかる。表Ⅲの用量は同じ表内の天然プロスタグランジンの用量とはっきりと比較しなければならない。同様のことが表Ⅳの場合にも言える。用量を増大させるにつれて副作用も増大することは明白である。しかしながら、サルで用いられたプロスタグランジン誘導体の用量はヒトボランティアで使用された用量と相対的に同じであり(表Ⅶ)、副作用は事実上無い。

オメガ鎖炭素置換プロスタグランジン類縁体の幾つか、特に、17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGF<sub>2</sub>-1E、15-デヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGF<sub>2</sub>-1E、15-(R)-17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGF<sub>2</sub>-1E、13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGF<sub>2</sub>-1Eおよび18-フェニル-19,20-ジノル-PGF<sub>2</sub>-1Eのヒトの通常人ボランティアの眼圧に対する作用を表Ⅶに示す。全化合物とも眼圧を有意に低下させている。この点においては、化合物の何れも、有意な眼の刺激作用(眼の不快感)を有さず、そして、13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGF<sub>2</sub>-1Eおよび15-デヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGF<sub>2</sub>-1Eのヒトにおける結膜/強膜充血の誘発性が極めて小さかったことは、特に重要である。即ち、オメガ鎖が炭素置換され、環置換されたプロスタグランジン類縁体の特徴は、これらの化合物が充血や不快感のような顕著な眼への副作用を誘発することなくIOPを

低下させるという点である。

以上のように本発明は、眼への副作用が小さく眼圧降下作用が維持されているという独特の性質を示す1群の化合物である。上記したとおり、分子の重要な変形はオメガ鎖の環構造である。さらに、ある分子では環構造および/またはオメガ鎖の置換基を導入しても、なお、ある程度の眼への副作用が認められる場合がある。ヘテロ原子もまた環置換オメガ鎖に導入してよい、現在の時点では、特に17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGF<sub>2</sub>-1E誘導体が眼内圧の治療のために非常に期待されている。技術文献により、PGE<sub>2</sub>およびPGA<sub>2</sub>またはそのエステルがサルのIOPを低下させることが知られている(Bito等(1989)を参照)。PGE<sub>2</sub>の臨床試験も行われており、ヒトにおけるIOPの低下作用が認められている(FlachおよびEllason(1988))。即ち、血漿中のIOPを低下させるPGF<sub>2</sub>およびそのエステルの類似性は理論的である。オメガ鎖が炭素置換されたその他のプロスタグランジンがオメガ鎖が炭素置換されたPGF<sub>2</sub>と本質的に同じ性質、即ち、副作用の無いIOPの低下作用を示すと推定することが最も合理的である。

表 1

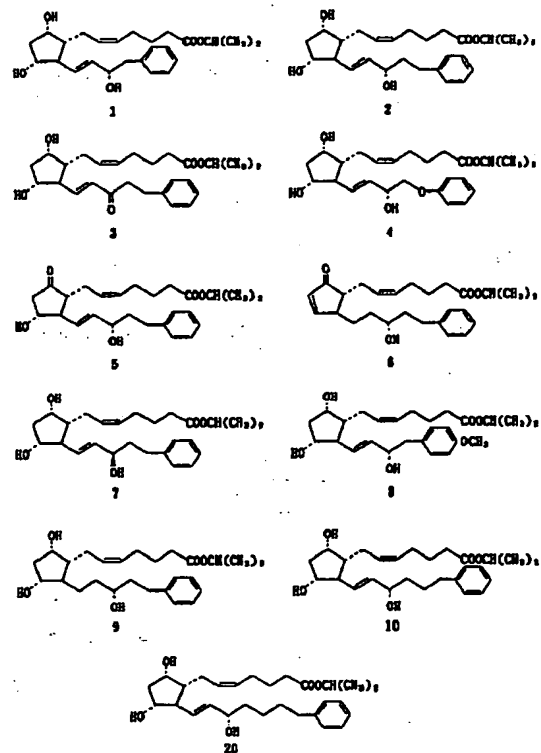
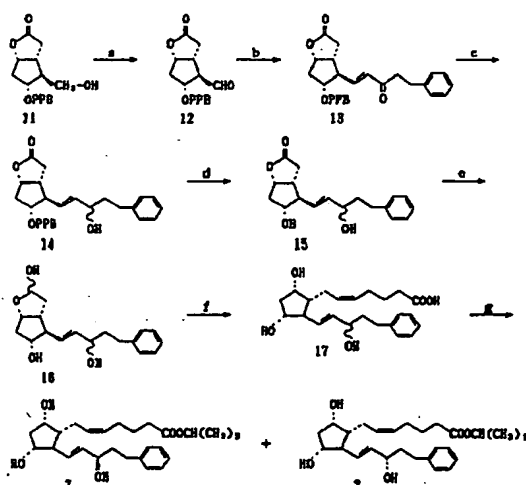


表 I



試薬: a) DCC/DMSO/DME

b) NaH/ジメチル-2-オキソ-4-フェニルブ  
ルホスホネート/DMEc)  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}/\text{NaBH}_4/\text{CH}_3\text{OH}/-78^\circ\text{C}$ d)  $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ e) Dibal/ $-78^\circ\text{C}$ f)  $\text{NaCH}_2\text{SOCH}_3/(4\text{-カルボキシブチル})\text{-トリフェ  
ニルホスホニウムブロミド/DMSO}$ 

g) DBU/1pr1/アセトン

表 IV

イソプロピルエステルとして適用した天然プロスタグランジン(PGF<sub>2α</sub>, およびPGE<sub>2</sub>) およびオメガ6鎖炭水素類の適用後のウサギの鼠における縮  
小血圧

物 質	用量 (μg)	縮小血圧
PGF <sub>2α</sub> -イソプロピルエステル(-1E)	0.1	2.8±0.2
15-プロピオネート-PGE <sub>2</sub> -1E	0.5	2.7±0.3
16-フェニル-17,18,19,20-テトラ ノール-PGF <sub>2α</sub> -1E	(1) 0.5	1.3±0.9
17-フェニル-18,19,20-トリノ ール-PGF <sub>2α</sub> -1E	(2) 0.5	2.0±0.3
15-デヒドロ-17-フェニル-18,19, 20-トリノール-PGF <sub>2α</sub> -1E	(3) 0.5	0.7±0.3
15-(R)-17-フェニル-18,19,20- トリノール-PGF <sub>2α</sub> -1E	(7) 0.5	2.0±0.0
13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18, 19,20-トリノール-PGF <sub>2α</sub> -1E	(8) 0.5	1.3±0.3
17-フェニル-18,19,20-トリノール- PGE <sub>2</sub> -1E	(5) 0.5	2.7±0.2
13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18, 19,20-トリノール-PGE <sub>2</sub> -1E	(8) 0.5	0.3±0.3
18-フェニル-19,20-ジノール-PGF <sub>2α</sub> - 1E	(10) 0.5	0.3±0.2
19-フェニル-20-ノール-PGF <sub>2α</sub> -1E	(20) 0.5	0.2±0.2
16-フェノキシ-17,18,19,20-テ トラノール-PGF <sub>2α</sub> -1E	(4) 0.5	2.3±0.3

表 II

ネコの鼠にイソプロピルエステルとして適用した天然プロスタグランジン(PGF<sub>2α</sub>, PGD<sub>2</sub>およびPGE<sub>2</sub>) およびオメガ6鎖炭水素類の利尿作用。不快感の平均の程度は各実験室局所適用後60分間評価した。括弧内の数値は表I参照。

物 質	用量 (μg)	鼠の利尿 の程度
PGF <sub>2α</sub> -イソプロピルエステル(-1E)	1	3.0±0.0
15-プロピオネート-PGE <sub>2</sub> -1E	0.1-1	3.0±0.0
15-プロピオネート-PGD <sub>2</sub> -1E	1	1.3±0.2
17-フェニル-18,19,20-トリノ ール-PGF <sub>2α</sub> -1E	(2) 1-5	0
15-デヒドロ-17-フェニル-18,19, 20-トリノール-PGF <sub>2α</sub> -1E	(3) 5	0
15-(R)-17-フェニル-18,19,20- トリノール-PGF <sub>2α</sub> -1E	(7) 1-5	0
13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18, 19,20-トリノール-PGF <sub>2α</sub> -1E	(9) 1	0
17-フェニル-18,19,20-トリノ ール-PGF <sub>2α</sub> -1E	(5) 0.3	0
13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18, 19,20-トリノール-PGE <sub>2</sub> -1E	(6) 1	0
16-フェニル-17,18,19,20-テ トラノール-PGF <sub>2α</sub> -1E	(1) 1	2.2±0.3
16-(4-(メトキシ)フェニル)- 17,18,19,20-テトラノール-PGF <sub>2α</sub> -1E	(8) 1	0.2±0.1
18-フェニル-19,20-ジノール-PGF <sub>2α</sub> - 1E	(10) 1	0.7±0.1
19-フェニル-20-ノール-PGF <sub>2α</sub> -1E	(20) 1	0.5±0.1
16-フェノキシ-17,18,19,20-テ トラノール-PGF <sub>2α</sub> -1E	(4) 5	0.3±0.2

表 V  
カニクイザルまたはネコで測定した天然プロスタグランジン(PGF<sub>2α</sub>) およびオメガ6鎖炭水素類の尿圧降下作用。  
特に記載しない限りデータはサトルにおいて得られたものである。括弧内の数値は表Iの式参照。

\* p&lt;0.05で統計的に有意とした。物質は局所適用した。

\*\* ネコの鼠のデータ

物 質	用量(μg)	投与後の時間(時)				
		0	1-2	3-4	5-6	7-8
		(mmHg)	(mmHg)	(mmHg)	(mmHg)	(mmHg)
PGF <sub>2α</sub> -イソプロピルエステル(1E)	1.5	11.4±0.7	8.3±0.5	8.0±0.6	9.3±0.8	
16-フェニル-17,18,19,20-テ トラノール-PGF <sub>2α</sub> -1E	3.2	11.0±0.7	10.7±0.4	10.4±0.4	10.6±0.9	
17-フェニル-18,19,20-トリ ノール-PGF <sub>2α</sub> -1E	(1) 3.2	12.7±1.1	11.8±1.1	9.1±0.8	8.4±0.7	
17-フェニル-18,19,20-トリ ノール-PGE <sub>2</sub> -1E	(2) 3.2	12.8±0.5	14.0±0.2	13.0±0.8	11.7±0.8	
		12.8±0.6	11.9±0.5	8.6±0.3	9.5±0.7	
		13.4±0.6	11.7±0.6	12.4±0.2	11.9±0.7	

\*  $p < 0.05$  で統計学的有意差ありとした。

物 質	用 量 (g)	E <sub>20</sub> 限	成 果 量 の 時 間 ( 時 )			
			0 (min)	4 (min)	8 (min)	8 (min)
17- $\alpha$ -エニル-18,20-トリノル- PC <sub>21</sub> -I-イソプロピルエステル(IE) (2)	1	4	実測例 11.9 $\pm$ 1.7	11.0 $\pm$ 0.9 *	10.1 $\pm$ 0.7 *	9.8 $\pm$ 0.7 *
5-(R)-17- $\alpha$ -エニル-18,19,20- トリノル-PC <sub>21</sub> -IE (7)	10	3	対照例 12.7 $\pm$ 1.7	13.9 $\pm$ 0.7 *	13.5 $\pm$ 1.2 *	12.5 $\pm$ 0.7 *
			実測例 12.9 $\pm$ 0.9	11.8 $\pm$ 0.6 *	11.0 $\pm$ 0.3 *	11.2 $\pm$ 1.3 *
5- $\alpha$ -デヒドロ-17- $\alpha$ -エニル- 8,19,20-トリノル-PC <sub>21</sub> -IE (3)	10	4	対照例 13.2 $\pm$ 1.4	13.7 $\pm$ 0.9 *	13.8 $\pm$ 1.0 *	15.1 $\pm$ 1.3 *
			実測例 17.7 $\pm$ 0.6	14.6 $\pm$ 0.2 *	13.6 $\pm$ 0.7 *	—
3,14-ジヒドロ-17- $\alpha$ -エニル- 8,19,20-トリノル-PC <sub>21</sub> -IE (9)	1	4	対照例 17.5 $\pm$ 0.7	16.4 $\pm$ 0.5 *	16.3 $\pm$ 1.0 *	—
			実測例 14.2 $\pm$ 0.5	13.3 $\pm$ 1.1 *	12.2 $\pm$ 0.4 *	12.5 $\pm$ 0.9 *
8- $\alpha$ -エニル-19,20-ジノル- PC <sub>21</sub> -IE (10)	5	3	対照例 13.5 $\pm$ 0.6	14.2 $\pm$ 1.2 *	15.2 $\pm$ 1.0 *	15.1 $\pm$ 0.7 *
			実測例 14.4 $\pm$ 1.0	12.2 $\pm$ 1.1 *	12.4 $\pm$ 1.2 *	11.9 $\pm$ 0.7 *
			対照例 15.2 $\pm$ 0.1	13.7 $\pm$ 1.2 *	14.4 $\pm$ 0.2 *	13.2 $\pm$ 0.5 *

[illegible]

Form 100-10 (Rev. 1-75) PCT/SE/89/00473

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET

☒ **OBSERVATIONS WHEN CERTAIN CLAIMS WERE FOUND GRANTABLE \***

This International Search Report has not been established in respect of claims falling under Article 17(2) (b) for the following reasons:

☒ **Claim 1-5** because they refer to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The present claims 1-5 are too broadly formulated to permit a meaningful search.

Claims 12-22 specify a method for treatment of the human or animal body by therapy.

☒ **Claim number 12-22** because they relate to parts of the International application that do not comply with the prescribed requirements in such an extent that no meaningful International search can be carried out. (Article 17)

Claim 23 has been examined as referring to the second medical indication, cf. 1. above.

☐ **Claim number \_\_\_\_\_** because they are dependent claims and are not placed in accordance with the second and third sentences of PCT Rule 26.2(a).

☒ **OBSERVATIONS WHEN UNITY OF INVENTION IS LACKING \***

This International Searching Authority found multiple inventions in the International application as follows:

☒ As at least one additional search has more than partly by the applicant, this International Search report covers all claimable claims of the International application.

☒ As only some of the required additional search has more than partly by the applicant, this International search report covers only those claims of the International application for which there more than partly, specifically charge:

☐ He related additional search has more than partly paid by the applicant. Consequently, this International search report is restricted to the invention first mentioned in the claims. It is covered by other inventions:

☐ As all claimable additional search has been carried out before submitting an additional fee, the International Searching Authority of not have payment of any additional fee.

Search on Filed

☐ The additional search has more than partly by applicant's process.

☐ He payment accompanied the payment of additional search fees.

【公報種別】特許法第17条第1項及び特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成8年(1996)6月25日

【公表番号】特表平3-501025

【公表日】平成3年(1991)3月7日

【年通号数】

【出願番号】特願平1-509228

【国際特許分類第6版】

A61K 31/557 ABL 9454-4C

ABV

## 手続補正書

平成7年9月20日

特許庁長官 清川 佑二 殿

## 1. 事件の表示

平成1年特許願第509228号

## 2. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住 所 スウェーデン国エス-171 97 ストックホルム (番地なし)

名 称 ファーマシア・アクチエボラーグ

## 3. 代 理 人

住 所 東京都千代田区麹町一丁目10番地 (麹町広津ビル)

電話 (3261) 2022

氏 名 (0173) 高 木 千 嘉



(外2名)

## 4. 補正命令の日付 (自発)

## 5. 補正の対象

明細書および請求の範囲

## 6. 補正の内容

I. 請求の範囲を別紙のとおり補正します。

II. 明細書を次のとおり補正します。

1) 第1頁第9行の「製造に関する。」の後に「さらに詳しくいえば、本発明は特に13, 14-ジヒドロ-17-フェニル-18, 19, 20-トリノル-PGF<sub>2</sub>α-イソプロピルエステルおよびそれを含有する緑内障または眼圧亢進治療のための眼科用組成物に関する。」を加入します。

2) 以下の箇所において各々次のとおり補正します。

頁	行	補正前	補正後
10	22	実施例1	参考例1
11	21	実施例2	参考例2
12	15	実施例3	参考例3
13	10	実施例4	参考例4
	14~15	実施例2	参考例2
	下から3	実施例5	参考例5
14	2	実施例2	参考例2
	11	実施例6	参考例6
	15	実施例2	参考例2
	下から4	実施例7	参考例7
18	4	実施例2	参考例2
	16	実施例8	参考例8
	19	実施例7	参考例7
19	12	実施例9	実施例1
	15	実施例7	参考例7
20	6	実施例10	参考例10
	9	実施例7	参考例7
	下から5	実施例11	参考例11
	下から2	実施例7	参考例7

3) 第11頁下から7～6行を次のとおり補正します。

「3.8 (1H a) 5.3-5.7 (4H a)

4.1 (1H b) 7.1-7.3 (5H a)」

4) 第12頁第11行の「1.2 (6a)」を「1.2 (6H d)」と補正します。

5) 第13頁第9行の「7.15-7.35」を「7.1-7.3」と補正します。

6) 同頁第15行の「行なった。」の後に「粗生成物は触媒剤として酢酸エチル：アセトン（2：1）を用いたシリカゲル60のカラムクロマトグラフィーにより精製した。」を加入します。

7) 第14頁17行の「クロマトグラフィーに付した。」の後に「無配化化合物(6)は油状の物質であった（収率48%）。」を加入します。

8) 同頁第20行の「4.35」を「4.3」と補正します。

9) 第15頁第7行の「酸を」を「酸0.49g (0.005モル) を」と補正します。

10) 同頁第14行の「(0.048)」を「(0.048モル)」と補正します。

11) 同頁末行の「4-フェニル」を「5-フェニル」と補正します。

12) 第16頁第1～2行の「ベンゾイルエキシ」を「ベンゾイルオキシ」と補正します。

13) 同頁第6～7行の「ハイドライド」を「ハイドライド 0.478g (0.012モル)」と補正します。

14) 同頁第12行の「4-フェニル」を「5-フェニル」と補正します。

15) 同頁第15行の「ケタノール」を「ラクトン」と補正します。

16) 同頁第17行の「混合物を……攪拌した。」を「混合物を室温で磁気攪拌子で攪拌した。3時間後に」と補正します。

17) 同頁末行の「4-フェニル」を「5-フェニル」と補正します。

18) 第20頁第7行の「トリノル」を「リノル」と補正します。

以上

# 請求の範囲

1) 13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGF<sub>2</sub>α-イソプロピルエステル。

2) 眼圧低下有効量の13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGF<sub>2</sub>α-イソプロピルエステルを眼科用に適する担体中に含有する錠内障または眼圧亢進の局所治療のための眼科用組成物。